

**NOVEL COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY AND
CARDIOVASCULAR DISEASES****Patent number:** WO0182858**Publication date:** 2001-11-08**Inventor:** FORSSMANN WOLF-GEORG (DE); DREXLER
HELMUT (DE); WALDEN MICHAEL (DE); SCHIEFFER
BERNHARD (DE); SCHMIDT BORIS (DE)**Applicant:** IPF PHARMACEUTICALS GMBH (DE); FORSSMANN
WOLF GEORG (DE); DREXLER HELMUT (DE);
WALDEN MICHAEL (DE); SCHIEFFER BERNHARD
(DE); SCHMIDT BORIS (DE)**Classification:****- international:** A61K**- european:** C07D403/10**Application number:** WO2001EP05043 20010504**Priority number(s):** DE20001021615 20000504**Also published as:**

WO0182858 (A3)

Cited documents:

US5138069



WO9220342



EP0581003



WO9200977

Report a data error here**Abstract of WO0182858**

The invention concerns a compound having structural formula (I), wherein R<1> represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. Butyl; X = halogen or OH; R<2> represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl, halogen or OH; R<3> represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl, halogen or OH; R<4> represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl or is a metal radical, especially an alkali cation.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. November 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/82858 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K** (74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22 41, 50462 Köln (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/05043 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum:
4. Mai 2001 (04.05.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
100 21 615.3 4. Mai 2000 (04.05.2000) DE (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): IPF PHARMACEUTICALS GMBH [DE/DE]; Feodor-Lynen-Str. 31, 30625 Hannover (DE).
- (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): FORSSMANN, Wolf-Georg [DE/DE]; Blücherstr. 5, 30175 Hannover (DE). DREXLER, Helmut [DE/DE]; Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover (DE). WALDEN, Michael [DE/DE]; Constantinstr. 23, 30177 Hannover (DE). SCHIEFFER, Bernhard [DE/DE]; Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover (DE). SCHMIDT, Boris [DE/DE]; Rebgrasse 3b, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE).
- Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY AND CARDIOVASCULAR DISEASES

(54) Bezeichnung: NEUE VERBINDUNGEN ZUR BEHANDLUNG INFLAMMATORISCHER UND KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The invention concerns a compound having structural formula (I), wherein R¹ represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl; X = halogen or OH; R² represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl, halogen or OH; R³ represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl, halogen or OH; R⁴ represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl or is a metal radical, especially an alkali cation.

(57) Zusammenfassung: Verbindung mit der Strukturformel (I) wobei R¹ = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, X = Halogen oder -OH ist, R² = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist, R³ = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist, R⁴ = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt oder ein Metallrest, insbesondere Alkalikation ist.

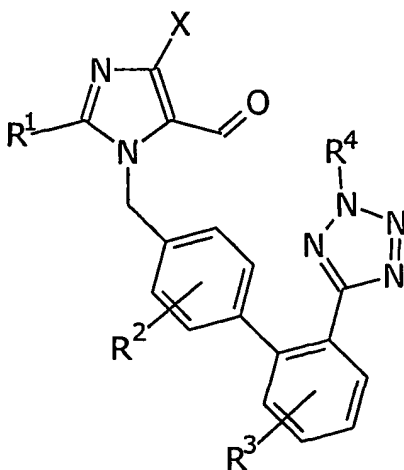
WO 01/82858 A2

Neue Verbindungen zur Behandlung inflammatorischer und kardiovaskulärer Erkrankungen

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung mit der in Anspruch 1 angegebenen Strukturformel, ein Arzneimittel enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder einen analogen Metaboliten von ACE-Hemmern, ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Therapeutika, die insbesondere bei rheumatischen Erkrankungen eingesetzt werden, weisen oft Nebenwirkungen auf, da sie unspezifisch die Synthese der Prostaglandine durch die unspezifische Blockierung der Cyclooxygenase (COX-1, COX-2) hemmen. Es ist mithin wünschenswert, Therapeutika bereitzustellen, die spezifischer antirheumatische und/oder entzündungshemmende Stoffwechselvorgänge beeinflussen. Ein der Erfindung zugrunde liegendes technisches Problem besteht in der Bereitstellung von chemischen Verbindungen, die spezifischer auf antirheumatische und/oder entzündungshemmende Stoffwechselvorgänge einwirken können.

Überraschenderweise wird dieses Problem gelöst durch eine Verbindung mit der Strukturformel



wobei

R^1 = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt,

X = Halogen oder -OH ist,

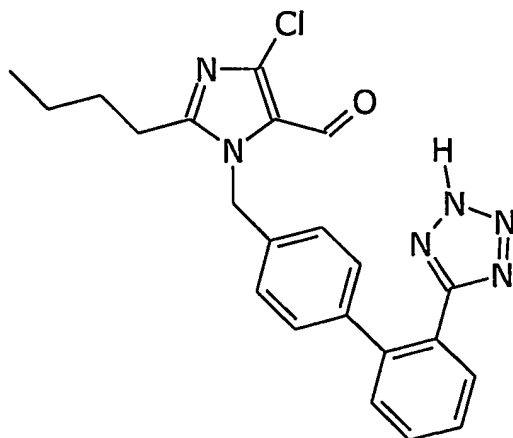
R^2 = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist,

R^3 = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist,

R^4 = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt oder ein Metallrest, insbesondere Alkalikation ist und

wobei die Aldehydgruppe vorzugsweise als geschützte Aldehydgruppe, insbesondere als Acetal oder Halbacetal, insbesondere cyclisches Acetal, das unter physiologischen Bedingungen die Aldehydgruppe freisetzt, vorliegt.

Vorzugsweise wird erfindungsgemäß eine Verbindung mit der Bezeichnung 2-Butyl-4-chlor-1-[(2'-tetrazol-5yl)biphenyl-4-yl]methyl-5-(oxomethylen)imidazol (BCT-Ox-Im) und der folgenden Strukturformel



eingesetzt.

Diese Verbindung ist zum Beispiel durch katalytische Oxidation von Losartan mit Ruthenium(III)chlorid erhältlich. Losartan ist Gegenstand der US-A-5 138 069 auf die hier ausdrücklich Bezug genommen wird. Losartan ist ein AT II-Rezeptorantagonist von welchem festgestellt wurde, dass die eigentliche Wirkung ausgeht von dem Metaboliten EXP 3174, welcher bei der ersten Leberpassage entsteht. Klinische Untersuchungen von Losartan haben ergeben, dass Losartan zusätzlich auch entzündungshemmend wirkt und aggregationshemmend auf Thrombozyten.

Eingehende Untersuchungen der Anmelderin haben ergeben, dass die entzündungshemmende und aggregationshemmende Wirkung von Losartan nicht auf den Metaboliten EXP 3174 beruhen, sondern auf dem Metaboliten EXP 3179, nämlich 2-Butyl-4-chlor-1-[(2'-tetrazol-5yl)biphenyl-4-yl]methyl-5-(oxomethylen)imidazol (BCT-Ox-Im).

Im Rahmen der Untersuchungen wurde weiterhin festgestellt, dass dieser Metabolit synthetisch hergestellt werden kann durch katalytische Oxidation von Losartan mit Ruthenium(III)chlorid und anschließende Abtrennung weiterer Reaktionsprodukte.

Applikationen dieses Metaboliten EXP 3179 haben gezeigt, dass dieser Metabolit starke entzündungshemmende und aggregationshemmende Wirkung hat. Überraschenderweise wurde nur eine geringfügige Beeinflussung des Blutdruckes gefunden.

Weiterhin wurde festgestellt, dass dieser Metabolit sowohl die COX-2-Synthese wie auch die COX-2 abhängige Prostaglandinproduktionen inhibiert und dabei Wirkkonzentrationen zwischen 1 ng und 100 mg/kg Körpergewicht aufweist. Die Ergebnisse wurden bestätigt durch in vivo Studien nach oraler Gabe von Losartan, wobei im Serum ebenfalls dieser Metabolit nachgewiesen wurde. Die

pharmakokinetischen Messungen haben ergeben, dass der erfindungsgemäß verwendete Metabolit nach etwa zwei Stunden ansteigt und nach drei bis fünf Stunden seinen Höhepunkt erreicht mit starker Abnahme nach etwa sechs Stunden. Demgegenüber weist der als Angiotensin II-Antagonist wirksame Metabolit EXP 3174 ein Wirkungsmaximum bei fünf Stunden auf. Die maximalen Serumkonzentrationen des erfindungsgemäß eingesetzten Metaboliten liegen bei 2.8×10^{-7} mol und entsprechen somit den Konzentrationen von Losartan selbst, welches 2.6×10^{-7} mol aufweist. Der als AT II- Rezeptorantagonist wirksame Metabolit EXP 3174 weist hingegen ein Maximum von 3.7×10^{-6} mol auf.

Weitere Untersuchungen haben ergeben, dass nicht nur Losartan, sondern auch die analogen Metaboliten von ACE-Hemmern wie Irbesartan und Valsartan entzündungshemmende und aggregationshemmende Wirkung aufweisen und deshalb in ähnlicher Weise eingesetzt werden können.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit Arzneimittel gemäß Anspruch 3.

Die Arzneimittel enthalten den Wirkstoff in galenischen Zubereitungsformen zur intravenösen intramuskulären, peroralen oder intraperitonealen Applikation in Dosierungen von 1 ng bis 100 mg/kg Körpergewicht.

Vorzugsweise werden die Arzneimittel auch in galenischen Zubereitungsformen mit verzögerter Freisetzung hergestellt. Dem Fachmann sind solche Zubereitungsformen aus zahlreichen pharmazeutischen Standardwerken an sich bekannt. Typische Applikationsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen können analog der WO-A-97/49392, auf die hier ausdrücklich Bezug genommen wird, vom Fachmann leicht ermittelt werden.

Der erfindungsgemäß bevorzugte Wirkstoff selbst, nämlich der Metabolit EPX 3179, 2-Butyl-4-chlor-1-[(2'-tetrazol-5yl)biphenyl-4-yl]methyl-5-(oxomethy-

len)imidazol (BCT-Ox-Im), kann beispielsweise durch Oxidation von Losartan mit Ruthenium(III)chlorid hergestellt werden unter Zusatz von H₂O₂ und Rückfluss in Acetonitril. Aus diesem Reaktionsgemisch lässt sich der gewünschte Metabolit in einer Ausbeute von ca. 25 % gewinnen. Die Reinigung ist beispielsweise möglich mit Hilfe von topographischen Methoden, insbesondere HPLC. Als stationäre Phase kommt insbesondere eine C-18 Umkehrphase in Betracht. Eine Elution erfolgt z. B. mit Acetonitril. Alternativ zur katalytischen Oxidation kommen auch Oxidationen mit folgenden Oxidationsmitteln in Betracht:

Dess Martin, IBX und/oder Pfizer-Moffat. Dess Martin wird beschrieben in Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Oxidizing and Reducing Agents. Ed. S.D. Burke, R.L. Danheiser, John Wiley & Sons 1999, S. 468 oder Organic Syntheses 1999, Vol. 77, S. 141 - 152. Es wird zur Herstellung der erfindungsgemäß zu verwendenden Metabolite eingesetzt in 1,2 molarem Überschuss, beispielsweise DMSO in einer Konzentration von 0,1 bis 1 Molar. Üblicherweise betragen die Reaktionszeiten der Umsetzung der Komponenten ungefähr 6 Stunden.

Das Reagenz IBX ist 2-Jodoxybenzoesäure und ist beschrieben in Journal of Organic Chemistry 1999, 64, 4537-4538. Es wird in 1,2 molarem Überschuss in DMSO eingesetzt, vorzugsweise in Konzentrationen zwischen 0,1 bis 1 Molar für eine Reaktionszeit von etwa 6 Stunden. Typische Reaktionsbedingungen betreffend das Pfizer-Moffat-Reagenzes können in Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Oxidizing and Reducing Agents, Herausgeber S.D. Burke, R.L., Danheiser, John Wiley & Sons 1999, S. 154 entnommen werden.

Die Behandlung inflammatorischer und kardiovaskulärer Erkrankungen mit Hilfe der erfindungsgemäßen Arzneimittel eröffnet interessante Aspekte, da der Wirkstoff an anderer Stelle in den Entzündungsprozess und die Thrombozytenaggregation eingreift als die bisher hierfür angewendeten Mittel. Während Acetylsalicylsäure ein unspezifischer und irreversibler COX-Inhibitor

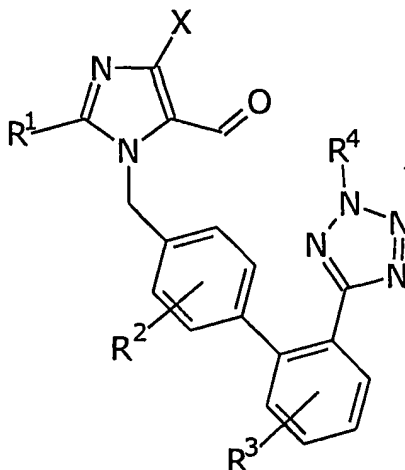
ist, klingt die Wirkung des erfindungsgemäß eingesetzten Metaboliten bereits nach sechs Stunden wieder ab. Dies kann in der Praxis von erheblicher Bedeutung sein. Es handelt sich somit um ein neues Arzneimittel mit einem anderen Wirkmechanismus, welches im Gegensatz zur Ausgangssubstanz Losartan nur einen geringfügigen Einfluss auf den Blutdruck nimmt.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann bei folgenden Indikationen eingesetzt werden.

Wirkung	Indikation
Antiphlogistikum/Antirheumatikum	Osteoarthritis, Synovialitis, entzündliche-rheumatische Gelenk- und Wirbelsäulenleiden, einschließlich Gicht und Reizzustände bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenleiden, Weichteilrheumatismus, schmerzhafte Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen
Antipyretikum	Fieber,
Antihypertensivum	Essentielle Hypertonie, chronische Herzinsuffizienz
Analgetikum	Schmerzen, insbesondere bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises,
	Dysmenorrhö, Nekrose des Endometriums bei Menstruation
Antikoagulantikum	Thrombolytische Wirkung, wirksam bei verschiedenen Koagulopathien, Thromboseprophylaxe
	Alzheimer Krankheit
Antibakterielle Wirkung	Helicobacter pylori-Infektionen
Antinfektivum	chronisch-entzündliche Darmkrankheiten, insbesondere Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, Zöliakie

Patentansprüche

1. Verbindung mit der Strukturformel



wobei

$R^1 =$ H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt,

$X =$ Halogen oder -OH ist,

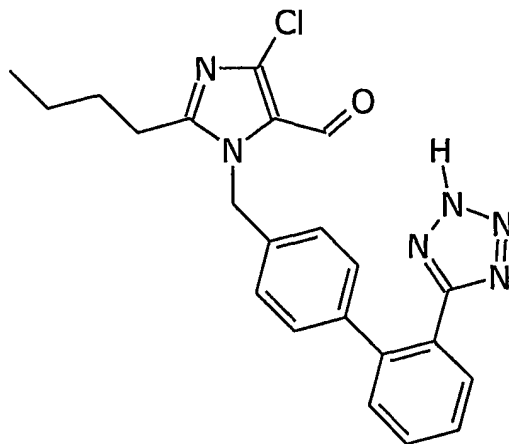
$R^2 =$ H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist,

$R^3 =$ H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist,

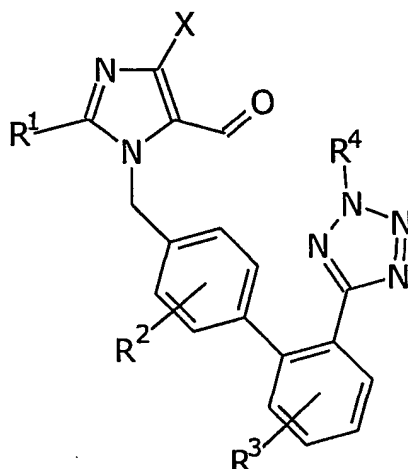
$R^4 =$ H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt oder ein Metallrest, insbesondere Alkalikation ist und

wobei die Aldehydgruppe vorzugsweise als geschützte Aldehydgruppe, insbesondere als Acetal oder Halbacetal, insbesondere cyclisches Acetal, das unter physiologischen Bedingungen die Aldehydgruppe freisetzt, vorliegt.

2. Verbindung nach Anspruch 1 mit der Bezeichnung 2-Butyl-4-chlor-1-[(2'-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl-5-(oxomethylen)imidazol (BCT-Ox-Im) und der folgenden Strukturformel



3. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 und/oder analoge Metaboliten von ACE-Hemmern, insbesondere Irbesartan und Valsartan.
4. Arzneimittel gemäß Anspruch 1 enthaltend den Wirkstoff in galenischen Zubereitungsformen zur intravenösen, intramuskulären, peroralen oder intraperitonealen Applikation in Dosierungen von 1 ng bis 100 mg/kg Körpergewicht.
5. Arzneimittel gemäß Anspruch 1 oder 2 in galenischen Zubereitungsformen mit verzögerter Freisetzung.
6. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 durch katalytische Oxidation der Verbindung mit der Strukturformel



mit Ruthenium(III)chlorid und anschließender Abtrennung weiterer Reaktionsprodukte, worin die Substituenten die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben.

7. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 und/oder analoge Metaboliten von ACE-Hemmern, insbesondere Irbesartan und Valsartan zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von inflammatorischen und kardiovaskulären Erkrankungen.
8. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung von Osteoarthritis, Synovialitis, entzündliche-rheumatische Gelenk- und Wirbelsäulenleiden, einschließlich Gicht und Reizzustände bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenleiden, Weichteilrheumatismus, schmerzhafte Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen.
9. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung von Fieber und Schmerzen.
10. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung von essentieller Hypertomie und chronischer Herzinsuffizienz.
11. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von Schmerzen, insbesondere Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises.

12. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von thrombolytischer Wirkung, wirksam bei verschiedenen Koagulopathien, Thromboseprophylaxe.
13. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von Dysmenorrhö und Nekrose des Endometriums bei Menstruation.
14. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von Morbus Alzheimer.
15. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von Helicobacter pylori-Infektionen.
16. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa sowie Zöliakie.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. November 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/82858 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 403/10**,
A61K 31/4174, A61P 43/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/05043

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. Mai 2001 (04.05.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 21 615.3 4. Mai 2000 (04.05.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **IPF PHARMACEUTICALS GMBH** [DE/DE];
Feodor-Lynen-Str. 31, 30625 Hannover (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **FORSSMANN**,
Wolf-Georg [DE/DE]; Blücherstr. 5, 30175 Hannover
(DE). **DREXLER, Helmut** [DE/DE]; Carl-Neuberg-Str.
1, 30625 Hannover (DE). **WALDEN, Michael** [DE/DE];
Constantinstr. 23, 30177 Hannover (DE). **SCHIEFFER**,

Bernhard [DE/DE]; Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Han-
nover (DE). **SCHMIDT, Boris** [DE/DE]; Rebgrasse 3b,
79639 Grenzach-Wyhlen (DE).

(74) Anwälte: **MEYERS, Hans-Wilhelm** usw.; Postfach 10 22
41, 50462 Köln (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

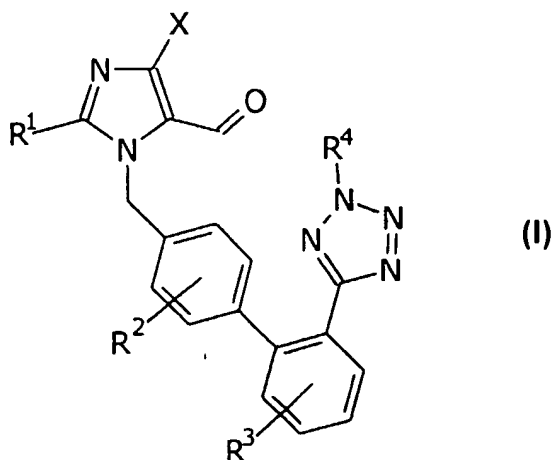
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY AND CARDIOVASCULAR DISEASES

(54) Bezeichnung: NEUE VERBINDUNGEN ZUR BEHANDLUNG INFLAMMATORISCHER UND KARDIOVASKULÄRER
ERKRANKUNGEN



(57) Abstract: The invention concerns a compound having structural formula (I), wherein R¹ represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. Butyl; X = halogen or OH; R² represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl, halogen or OH; R³ represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl, halogen or OH; R⁴ represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl or is a metal radical, especially an alkali cation.

(57) Zusammenfassung: Verbindung mit der Strukturformel (I) wobei R¹ = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, X = Halogen oder -OH ist, R² = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist, R³ = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt oder ein Metallrest, insbesondere Alkalikation ist.

WO 01/82858 A3



(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts:

27. Juni 2002

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/05043

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D403/10 A61K31/4174 A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 138 069 A (DAVID J. CARINI ET AL.) 11 August 1992 (1992-08-11) cited in the application column 139-140, example 114; column 155-156, example 140 E; column 157-158, example 140K ---	1,7
X	WO 92 20342 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 26 November 1992 (1992-11-26) the whole document ---	1,10
A	EP 0 581 003 A (BAYER AG) 2 February 1994 (1994-02-02) page 10, line 50 - line 58; claims; examples 16,17 ---	1,10
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 April 2002

Date of mailing of the international search report

11/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92 00977 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 23 January 1992 (1992-01-23) claims -----	1,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/05043

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5138069	A	11-08-1992	AT 113276 T	15-11-1994
			AU 599396 B2	19-07-1990
			AU 7559687 A	21-01-1988
			CA 1334092 A1	24-01-1995
			CY 1855 A	05-04-1996
			DE 3750687 D1	01-12-1994
			DE 3750687 T2	23-02-1995
			DK 359687 A	12-01-1988
			EP 0253310 A2	20-01-1988
			ES 2063734 T3	16-01-1995
			FI 873071 A ,B,	12-01-1988
			HK 55495 A	21-04-1995
			HU 45976 A2	28-09-1988
			HU 218461 B	28-08-2000
			IE 69984 B1	16-10-1996
			IL 83153 A	15-12-1991
			KR 9005020 B1	18-07-1990
			KR 9005045 B1	18-07-1990
			LU 88662 A9	01-12-1995
			LV 5486 A3	10-03-1994
			NO 176049 B	17-10-1994
			PT 85312 A ,B	01-08-1987
			SU 1694062 A3	23-11-1991
			US 5128355 A	07-07-1992
			US 5153197 A	06-10-1992
			US 5155118 A	13-10-1992
			AT 151755 T	15-05-1997
			AT 164520 T	15-04-1998
			AU 2777189 A	13-07-1989
			CA 1338238 A1	09-04-1996
			DE 68927965 D1	22-05-1997
			DE 68927965 T2	24-07-1997
			DE 68928631 D1	07-05-1998
			DE 68928631 T2	22-10-1998
			DK 5189 A	08-07-1989
			EP 0324377 A2	19-07-1989
			EP 0733366 A2	25-09-1996
			ES 2100150 T3	16-06-1997
			ES 2117463 T3	01-08-1998
			FI 890070 A ,B,	08-07-1989
			GR 3024053 T3	31-10-1997
			HU 9500636 A3	28-11-1995
			IE 960772 L	07-07-1989
			JP 2795746 B2	10-09-1998
			JP 3501020 T	07-03-1991
			JP 7025738 B	22-03-1995
			KR 9107213 B1	20-09-1991
			LU 90266 A9	01-10-1998
			MD 28 B1	30-06-1994
			NO 177265 B	08-05-1995
WO 9220342	A	26-11-1992	AU 664375 B2	16-11-1995
			AU 2026992 A	30-12-1992
			CA 2103276 A1	16-11-1992
			CZ 9302351 A3	16-03-1994
			EP 0584250 A1	02-03-1994
			IE 921534 A1	18-11-1992
			IL 101858 A	04-08-1996

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9220342	A		JP 2930252 B2	03-08-1999
			JP 6508128 T	14-09-1994
			KR 222627 B1	01-10-1999
			MX 9202243 A1	01-11-1992
			NZ 242724 A	27-09-1994
			WO 9220342 A1	26-11-1992
			US 5492904 A	20-02-1996
			ZA 9203557 A	15-11-1993

EP 581003	A	02-02-1994	DE 4221009 A1	05-01-1994
			AT 196136 T	15-09-2000
			AU 4146393 A	06-01-1994
			CA 2099078 A1	27-12-1993
			CN 1082538 A ,B	23-02-1994
			CN 1182734 A	27-05-1998
			CZ 9301173 A3	19-01-1994
			DE 59310098 D1	12-10-2000
			EP 0581003 A1	02-02-1994
			ES 2151891 T3	16-01-2001
			FI 932952 A	27-12-1993
			HU 64753 A2	28-02-1994
			IL 106107 A	30-09-1997
			JP 6073016 A	15-03-1994
			MX 9303599 A1	31-01-1994
			NO 932133 A	27-12-1993
			NZ 247974 A	26-07-1996
			NZ 272784 A	26-07-1996
			RU 2110514 C1	10-05-1998
			SK 66893 A3	02-02-1994
			US 5508299 A	16-04-1996
			ZA 9304583 A	02-02-1994

WO 9200977	A	23-01-1992	US 5137902 A	11-08-1992
			AT 121087 T	15-04-1995
			AU 639400 B2	22-07-1993
			AU 8311691 A	04-02-1992
			BG 61341 B1	30-06-1997
			BG 97438 A	24-03-1994
			CZ 9203912 A3	15-12-1993
			CZ 280018 B6	13-09-1995
			DE 69108913 D1	18-05-1995
			DE 69108913 T2	24-08-1995
			DK 539509 T3	03-07-1995
			EP 0539509 A1	05-05-1993
			ES 2071325 T3	16-06-1995
			FI 930109 A	12-01-1993
			HU 63411 A2	30-08-1993
			IE 912438 A1	15-01-1992
			IL 98794 A	27-11-1995
			JP 2550455 B2	06-11-1996
			JP 5508415 T	25-11-1993
			KR 162669 B1	01-12-1998
			NO 303015 B1	18-05-1998
			NZ 238920 A	27-07-1993
			PL 168311 B1	29-02-1996
			RO 111270 B1	30-08-1996
			SK 391292 A3	07-07-1993
			WO 9200977 A2	23-01-1992

Information on patent family members

PUL/EP 01/05043

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D403/10 A61K31/4174 A61P43/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 138 069 A (DAVID J. CARINI ET AL.) 11. August 1992 (1992-08-11) in der Anmeldung erwähnt * Spalte 139-140, Beispiel 114; Spalte 155-156, Beispiel 140E; Spalte 157-158, Beispiel 140K *	1,7
X	WO 92 20342 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 26. November 1992 (1992-11-26) * das ganze Dokument *	1,10
A	EP 0 581 003 A (BAYER AG) 2. Februar 1994 (1994-02-02) Seite 10, Zeile 50 - Zeile 58; Ansprüche; Beispiele 16,17	1,10

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. April 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/04/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 92 00977 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 23. Januar 1992 (1992-01-23) Ansprüche -----	1,10

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5138069	A	11-08-1992	AT 113276 T 15-11-1994
			AU 599396 B2 19-07-1990
			AU 7559687 A 21-01-1988
			CA 1334092 A1 24-01-1995
			CY 1855 A 05-04-1996
			DE 3750687 D1 01-12-1994
			DE 3750687 T2 23-02-1995
			DK 359687 A 12-01-1988
			EP 0253310 A2 20-01-1988
			ES 2063734 T3 16-01-1995
			FI 873071 A ,B, 12-01-1988
			HK 55495 A 21-04-1995
			HU 45976 A2 28-09-1988
			HU 218461 B 28-08-2000
			IE 69984 B1 16-10-1996
			IL 83153 A 15-12-1991
			KR 9005020 B1 18-07-1990
			KR 9005045 B1 18-07-1990
			LU 88662 A9 01-12-1995
			LV 5486 A3 10-03-1994
			NO 176049 B 17-10-1994
			PT 85312 A ,B 01-08-1987
			SU 1694062 A3 23-11-1991
			US 5128355 A 07-07-1992
			US 5153197 A 06-10-1992
			US 5155118 A 13-10-1992
			AT 151755 T 15-05-1997
			AT 164520 T 15-04-1998
			AU 2777189 A 13-07-1989
			CA 1338238 A1 09-04-1996
			DE 68927965 D1 22-05-1997
			DE 68927965 T2 24-07-1997
			DE 68928631 D1 07-05-1998
			DE 68928631 T2 22-10-1998
			DK 5189 A 08-07-1989
			EP 0324377 A2 19-07-1989
			EP 0733366 A2 25-09-1996
			ES 2100150 T3 16-06-1997
			ES 2117463 T3 01-08-1998
			FI 890070 A ,B, 08-07-1989
			GR 3024053 T3 31-10-1997
			HU 9500636 A3 28-11-1995
			IE 960772 L 07-07-1989
			JP 2795746 B2 10-09-1998
			JP 3501020 T 07-03-1991
			JP 7025738 B 22-03-1995
			KR 9107213 B1 20-09-1991
			LU 90266 A9 01-10-1998
			MD 28 B1 30-06-1994
			NO 177265 B 08-05-1995
WO 9220342	A	26-11-1992	AU 664375 B2 16-11-1995
			AU 2026992 A 30-12-1992
			CA 2103276 A1 16-11-1992
			CZ 9302351 A3 16-03-1994
			EP 0584250 A1 02-03-1994
			IE 921534 A1 18-11-1992
			IL 101858 A 04-08-1996

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9220342 A		JP 2930252 B2	03-08-1999
		JP 6508128 T	14-09-1994
		KR 222627 B1	01-10-1999
		MX 9202243 A1	01-11-1992
		NZ 242724 A	27-09-1994
		WO 9220342 A1	26-11-1992
		US 5492904 A	20-02-1996
		ZA 9203557 A	15-11-1993
EP 581003 A	02-02-1994	DE 4221009 A1	05-01-1994
		AT 196136 T	15-09-2000
		AU 4146393 A	06-01-1994
		CA 2099078 A1	27-12-1993
		CN 1082538 A , B	23-02-1994
		CN 1182734 A	27-05-1998
		CZ 9301173 A3	19-01-1994
		DE 59310098 D1	12-10-2000
		EP 0581003 A1	02-02-1994
		ES 2151891 T3	16-01-2001
		FI 932952 A	27-12-1993
		HU 64753 A2	28-02-1994
		IL 106107 A	30-09-1997
		JP 6073016 A	15-03-1994
		MX 9303599 A1	31-01-1994
		NO 932133 A	27-12-1993
		NZ 247974 A	26-07-1996
		NZ 272784 A	26-07-1996
		RU 2110514 C1	10-05-1998
		SK 66893 A3	02-02-1994
		US 5508299 A	16-04-1996
		ZA 9304583 A	02-02-1994
WO 9200977 A	23-01-1992	US 5137902 A	11-08-1992
		AT 121087 T	15-04-1995
		AU 639400 B2	22-07-1993
		AU 8311691 A	04-02-1992
		BG 61341 B1	30-06-1997
		BG 97438 A	24-03-1994
		CZ 9203912 A3	15-12-1993
		CZ 280018 B6	13-09-1995
		DE 69108913 D1	18-05-1995
		DE 69108913 T2	24-08-1995
		DK 539509 T3	03-07-1995
		EP 0539509 A1	05-05-1993
		ES 2071325 T3	16-06-1995
		FI 930109 A	12-01-1993
		HU 63411 A2	30-08-1993
		IE 912438 A1	15-01-1992
		IL 98794 A	27-11-1995
		JP 2550455 B2	06-11-1996
		JP 5508415 T	25-11-1993
		KR 162669 B1	01-12-1998
		NO 303015 B1	18-05-1998
		NZ 238920 A	27-07-1993
		PL 168311 B1	29-02-1996
		RO 111270 B1	30-08-1996
		SK 391292 A3	07-07-1993
		WO 9200977 A2	23-01-1992

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9200977 A	ZA	9105457 A	31-03-1993